

MEDICINA STRUTTURALE

**Teorema di incompletezza dei sistemi decisionali clinici basati su
medie**

in domini non-lineari con eterogeneità tonica

Applicazione primaria: Oncologia — Immunoterapia

**Estensione ingegneristica: SSOC (supporto decisionale
strutturale)**

Audit: chain-of-trust deterministica (Appendice I-bis)

Protocollo quantitativo: SSOC-MAX v1.0 (Appendice I-ter)

Autore: Pierernesto Di Paolo

Anno: 2026

Stato: Opera applicativa chiusa (versione congelata)

DICHIARAZIONE DI STATUTO (APPLICATIVA)

Questa opera applica il nucleo fondazionale dell'Opera I al dominio clinico oncologico.

Non pretende infallibilità.

Non sostituisce il medico.

Definisce una classe di condizioni sotto cui le decisioni media-based sono strutturalmente incomplete e fornisce una realizzazione DSS con fallback e audit.

NOTE LEGALI — RISERVA INTERNAZIONALE ESTESA

Titolare esclusivo: Pierernesto Di Paolo.

Divieti assoluti senza autorizzazione scritta:

- riproduzione, distribuzione, traduzione;
- uso clinico, sperimentale, regolatorio, industriale;
- implementazione software/hardware e deployment;
- uso in linee guida e protocolli;
- brevettazione o appropriazione di metodi, modelli, architetture, metriche, log, criteri di trigger.

La pubblicazione in archivi pubblici (se fatta dall'Autore) non concede licenze implicite.

RUOLO DI STRUMENTI TECNICI

Ogni strumento tecnico utilizzato per redazione/analisi non acquisisce co-autorialità né diritti.

L'Autore è unico titolare dei diritti.

ABSTRACT

Si considera la terapia oncologica immunoterapica come decisione $u \in U$ condizionata su un fenotipo tonico persistente $z \in R^k$. L'esito clinico composito $y(z,u)$ integra efficacia, tossicità e rischio raro. Si definiscono l'ottimo individuale $u^*(z)$ e l'ottimo media-based u_{pop} . In presenza di eterogeneità tonica e interazioni non-lineari non separabili tra z e u , u_{pop} è strutturalmente incompleto e induce regret su sottopopolazioni. Si propone un programma empirico falsificabile (stima interazione $U \times Z$ e soglie di regime critico) e si definisce un sistema DSS (SSOC) che riduce regret atteso rispetto alla media quando l'errore di stima tonica è inferiore alla varianza tonica reale, con fallback su media in caso contrario. Si aggiunge audit crittografico deterministico (Appendice I-bis) e un protocollo simulativo completo (SSOC-MAX v1.0). La dominanza informazionale e i limiti di completezza sono coerenti con la fondazione di Blackwell.

INDICE

Sezione 0 — Definizioni cliniche, notazione, esito composito

Sezione I — Teorema applicativo di incompletezza media-decisionale (oncologia)

Sezione II — Regret clinico, soglie e trigger di regime critico

Sezione III — Programma empirico: trial strutturali e falsificabilità

Sezione IV — Responsabilità clinica e limiti (non-infallibilità)

Appendice I — SSOC completo (architettura, teoremi, fallback)

Appendice I-bis — Audit completo (hash, chain, firma, riproducibilità)

Appendice I-ter — SSOC-MAX v1.0 completo (simulazione deterministica)

SEZIONE 0 — DEFINIZIONI CLINICHE E FORMALISMO

0.1 Spazi

$Z \in \mathbb{R}^k$: biomarcatori tonici persistenti (baseline relativamente stabili sul tempo decisionale).

$U \subset \mathbb{R}^p$: spazio terapeutico vincolato (dose, combinazione, timing).

0.2 Esito clinico composito

Definizione 0.1

$y(z,u) = S(z,u) - \lambda T(z,u) - R(z,u)$, con $\lambda > 0$.

$S(z,u)$: efficacia (risposta, controllo, sopravvivenza proxy)

$T(z,u)$: tossicità (probabilità/eventi avversi pesati)

$R(z,u)$: rischio raro grave (penalty)

0.3 Operatori decisionali

$u^*(z) = \operatorname{argmax}_u y(z,u)$

$u_{\text{pop}} = \operatorname{argmax}_u E[y(Z,u)]$

$\operatorname{Reg}(z;u) = y(z,u^*(z)) - y(z,u)$

SEZIONE I — TEOREMA APPLICATIVO (ONCOLOGIA)

Assunzioni cliniche minime (I-A):

(I-A1) $\text{Var}(Z) > 0$ su biomarcatori rilevanti (eterogeneità reale).

(I-A2) $y(z,u)$ non separabile: non esistono $a(z), b(u)$ con $y=a+b$ in generale.

(I-A3) Esistono sottogruppi con ottimi divergenti: $\exists z_1, z_2$ con $u^*(z_1) \neq u^*(z_2)$.

Teorema I.1 (Incompletezza media-based in oncologia)

Sotto (I-A1..3), $P(u_{\text{pop}} = u^*(Z)) < 1$.

Prova: è istanza dell'Opera I (Teorema III.3 + Corollario II.2). Q.E.D.

SEZIONE II — REGRET CLINICO E TRIGGER

II.1 Regret medio e regime critico

$$E[\text{Reg_media}] = E[y(Z, u^*(Z)) - y(Z, u_{\text{pop}})].$$

Trigger operativo (definizione)

Regime critico attivo se $E[\text{Reg_media}] > R_0$, dove R_0 è soglia clinicamente rilevante.

II.2 Interpretazione

In regime critico, l'operatore media-based produce perdita strutturale non trascurabile e deve essere sostituito da decisione condizionata (L2) o quantomeno integrato.

SEZIONE III — PROGRAMMA EMPIRICO (FALSIFICABILE)

III.1 Modello con interazione

$$Y = \beta_0 + \beta_1 U + \beta_2 Z + \beta_3 (U \cdot Z) + \varepsilon.$$

Criterio minimo: $\beta_3 \neq 0$ replicabile.

III.2 Falsificazione (condizioni sufficienti di confutazione)

- $\text{Var}(Z) \approx 0$ nei biomarcatori decisionali; oppure
- $\beta_3 \approx 0$ robusto in coorti indipendenti; oppure
- policy condizionata non riduce alcun proxy del regret rispetto a media; oppure
- ottimi non divergono empiricamente.

SEZIONE IV — RESPONSABILITÀ CLINICA E LIMITI

IV.1 Non-infallibilità

Nessun sistema può garantire infallibilità per rumore, variabili latenti non misurate, drift, eventi rari e incertezza epistemica.

IV.2 Non sostituzione del medico

SSOC è DSS: raccomanda, documenta, limita; non decide autonomamente senza supervisione umana.

APPENDICE I — SSOC COMPLETA (INTEGRALE)

I.0 Scopo

Costruire un Decision Support System strutturale (L2) che, stimato z_{hat} , calcoli $u_{\text{struct}}(z_{\text{hat}})$ con garanzie condizionali di riduzione del regret atteso rispetto a u_{pop} , e con fallback automatico quando le ipotesi operative non sono soddisfatte.

I.1 Definizioni

Spazio decisionale: $U \subset \mathbb{R}^p$ compatto/convesso.

Fenotipo tonico: $z \in \mathbb{R}^k$.

Osservazioni: W (cliniche/biologiche) da cui si stima z .

Stimatore tonico:

$$z_{\text{hat}} = \Psi(W)$$

Errore di stima:

$$e = z_{\text{hat}} - z$$

Modello dell'esito (stimato):

$$y_{\text{hat}}(z,u) \approx y(z,u)$$

Decisione strutturale:

$$u_{\text{struct}} = \operatorname{argmax}_{\{u \in U\}} y_{\text{hat}}(z_{\text{hat}},u)$$

Decisione media-based:

$$u_{\text{pop}} = \operatorname{argmax}_{\{u \in U\}} E[y(Z,u)]$$

Ottimo individuale vero:

$$u^*(z) = \operatorname{argmax}_{\{u \in U\}} y(z,u)$$

Regret strutturale:

$$\operatorname{Reg}_{\text{struct}}(z) = y(z,u^*(z)) - y(z,u_{\text{struct}})$$

Regret media:

$$\text{Reg_media}(z) = y(z, u^*(z)) - y(z, u_{\text{pop}})$$

I.2 Ipotesi operative (dominio di garanzia)

(IH1) Curvatura (massimizzazione concava locale):

$$-\nabla^2_u y(z, u) \geq m I, m > 0, \text{ nel dominio operativo.}$$

(IH2) Curvatura superiore:

$$-\nabla^2_u y(z, u) \leq M I.$$

(IH3) Lipschitz su gradiente rispetto a z:

$$\|\nabla_u y(z_1, u) - \nabla_u y(z_2, u)\| \leq L \|z_1 - z_2\|.$$

(IH4) Errore di stima controllabile:

$$E[e]=0, \text{ Var}(e)=\Sigma_e \text{ finita; stima di } \Sigma_e \text{ disponibile.}$$

(IH5) Errore di modello (opzionale ma raccomandato):

$$\sup_{\{(z, u) \in D\}} |y_{\text{hat}}(z, u) - y(z, u)| \leq \delta.$$

I.3 Sensibilità dell'ottimo

Per la teoria differenziale dell'argmax (Opera I, Sezione IV), in regime regolare:

$$\|u^*(z_1) - u^*(z_2)\| \leq (L/m) \|z_1 - z_2\|.$$

Applicando a $z_{\text{hat}} = z + e$:

$$\|u^*(z_{\text{hat}}) - u^*(z)\| \leq (L/m) \|e\|. \quad (\text{I.1})$$

I.4 Bound del regret (senza errore di modello)

Assumi $y_{\text{hat}} = y$ e $u_{\text{struct}} = u^*(z_{\text{hat}})$.

Dal bound superiore del regret (Opera I, V.3):

$$\begin{aligned} \text{Reg_struct}(z) &\leq (M/2) \|u_{\text{struct}} - u^*(z)\|^2 \\ &= (M/2) \|u^*(z_{\text{hat}}) - u^*(z)\|^2 \\ &\leq (M/2) (L^2/m^2) \|e\|^2. \quad (\text{I.2}) \end{aligned}$$

Prendendo aspettativa:

$$E[\text{Reg_struct}] \leq C_0 E[\|e\|^2], \quad (\text{I.3})$$

dove:

$$C_0 = (M L^2)/(2 m^2).$$

I.5 Bound del regret media-based

Analogamente (in forma standard della stessa analisi):

$$E[\text{Reg_media}] \leq C_0 \text{Var}(Z) \quad (\text{I.4})$$

(con $\text{Var}(Z)$ interpretata come misura della variabilità tonica rilevante per la decisione, nel dominio operativo).

I.6 Teorema di riduzione del regret

Teorema I.1 (Riduzione strutturale rispetto alla media)

Sotto (IH1–IH4), se:

$$E[\|e\|^2] \leq \text{Var}(Z),$$

allora:

$$E[\text{Reg_struct}] \leq E[\text{Reg_media}].$$

Se $E[\|e\|^2] \ll \text{Var}(Z)$, allora $E[\text{Reg_struct}] \ll E[\text{Reg_media}]$.

Prova: confronta (I.3) e (I.4). Q.E.D.

I.7 Estensione con errore di modello

Assumi (IH5). In modo conservativo:

$$\text{Reg_struct}(z) \leq C_0 \|e\|^2 + 2\delta. \quad (\text{I.5})$$

Quindi:

$$E[\text{Reg_struct}] \leq C_0 E[\|e\|^2] + 2\delta.$$

Condizione sufficiente per superiorità rispetto alla media:

$$C_0 E[\|e\|^2] + 2\delta < C_0 \text{Var}(Z). \quad (\text{I.6})$$

I.8 Indici operativi misurabili

Indice tonico:

$$Q_Z = \text{Var}(Z) / E[\|e\|^2]$$

Indice modello:

$$Q_y = C_0 \text{Var}(Z) / (2\delta)$$

Regime di vantaggio strutturale robusto: $Q_Z > 1$ e $Q_y \gg 1$.

I.9 Architettura software (moduli)

Modulo S0 — Data ingestion

- acquisizione biomarcatori persistenti e longitudinali;
- normalizzazione e serializzazione deterministica.

Modulo S1 — Stima tonica Ψ

- modelli latenti, bayesiani o supervisionati;
- output: $\hat{z}$ e $\hat{\Sigma}_e$ stimata.

Modulo S2 — Modello esito $\hat{y}$

- modello condizionato con interazioni $U \times Z$;
- output: $\hat{y}$ e stima δ (se disponibile).

Modulo S3 — Motore ottimizzazione

- calcolo $u_{\text{struct}} = \arg\max_u \hat{y}(\hat{z}, u)$;
- verifica concavità locale, convergenza e stabilità numerica;
- vincoli su U rispettati.

Modulo S4 — Safety/Fallback

- se $\hat{\Sigma}_e$ sopra soglia, o δ sopra soglia, o solver instabile $\rightarrow$ fallback.

Modulo S5 — Audit log

- registra input hash, model hash, $\hat{z}$, $\hat{\Sigma}_e$, δ , u_{struct} , u_{pop} , u_{final} , motivazioni.

I.10 Architettura hardware (linee guida)

- CPU multi-core FP64 affidabile
- GPU per training/inferenza modelli latenti
- storage cifrato + gestione chiavi (HSM o equivalente)

- logging append-only / WORM per audit
- segmentazione on-premise per dati clinici sensibili

I.11 Modalità fallback (definizione formale)

Se una qualunque delle seguenti condizioni è vera:

(F1) $\text{Tr}(\Sigma_e) > \tau_e$

(F2) $\delta > \tau_\delta$

(F3) concavità locale non verificata ($m_{\text{stimato}} < m_{\text{min}}$)

(F4) solver non converge o instabile

(F5) rischio tail stimato $>$ soglia

allora:

$u_{\text{final}} = u_{\text{pop}}$

e si registra nel log:

FALLBACK = TRUE + motivo.

I.12 Validazione (roadmap)

V0 — offline retrospective: policy evaluation

V1 — prospective observational: raccomandazione non esecutiva

V2 — trial controllato DSS

V3 — compliance regolatoria (se applicabile)

I.13 Limiti

- dipendenza da stimabilità di Z ;
- dipendenza da correttezza di y_{hat} ;
- impossibilità di infallibilità;

- drift e variabili latenti.

I.14 Responsabilità clinica

SSOC è DSS; non sostituisce il medico; nessuna esecuzione automatica di atti clinici senza supervisione umana.

I.15 Chiusura Appendice I

Questa appendice definisce un sistema coerente con la teoria fondazionale e dotato di garanzie condizionali, fallback e auditabilità.

APPENDICE I-bis — AUDIT COMPLETO (INTEGRALE)

I-bis.1 Principio

Ogni decisione SSOC deve essere:

- riproducibile;
- auditabile;
- non alterabile retroattivamente;
- legata a versione del modello e input verificabile.

I-bis.2 Identità versionale del modello

Definisci:

$\text{ModelVersion} = \text{SHA256}(\text{codice_modello} \parallel \text{parametri} \parallel \text{TrainingDataHash} \parallel \text{ConfigHash})$

Ogni variazione minima produce hash differente.

I-bis.3 Hash deterministico degli input clinici

Serializzazione deterministica:

$W_{\text{serial}} = \text{SerializeDeterministic}(W)$

$\text{InputHash} = \text{SHA256}(W_{\text{serial}})$

I-bis.4 Log entry canonico

LogEntry_i contiene almeno:

- Timestamp (UTC)
- ModelVersion
- InputHash
- z_{hat}
- Σ_e (o sue statistiche: Tr, autovalori)
- δ (se stimato)
- u_struct
- u_pop
- u_final
- Q_Z, Q_y
- FALLBACK flag + reason
- solver diagnostics (convergenza, m stimato, ecc.)

I-bis.5 Catena di custodia (hash chaining)

$\text{LogHash}_0 = \text{SHA256}(\text{"GENESIS"})$

$\text{LogHash}_i = \text{SHA256}(\text{LogHash}_{\{i-1\}} \parallel \text{LogEntry}_i)$

Questo rende ogni alterazione retroattiva rilevabile.

I-bis.6 Firma digitale

$\text{Signature}_i = \text{Sign}(\text{PrivateKey_SSOC}, \text{LogHash}_i)$

Verifica: $\text{Verify}(\text{PublicKey_SSOC}, \text{LogHash}_i, \text{Signature}_i)$

Garantisce autenticità e non ripudio.

I-bis.7 Riproducibilità deterministica

Requisiti:

- dipendenze version-pinned;
- seed fissati;
- assenza di random non controllato;
- determinismo numerico (per quanto possibile) dichiarato.

Test:

`OutputHash = SHA256(SerializeDeterministic(output))`

Riesecuzione nello stesso ambiente deve produrre lo stesso OutputHash.

I-bis.8 Verifica esterna

Un auditor riceve:

- ModelVersion (o immagine firmata)
- InputHash + W_serial (se consentito)
- LogEntry_i e LogHash_i + Signature_i

Ricostruisce output e verifica:

- hash output
- catena hash
- firma

I-bis.9 Aggiornamenti modello

Ogni aggiornamento crea nuovo ModelVersion e deve includere:

- motivazione scientifica;
- dataset hash;
- metriche di validazione;
- firma responsabile.

È vietata sostituzione silenziosa.

I-bis.10 Controlli runtime e stop di sicurezza

Se drift, overflow, instabilità, δ o Σ e sopra soglia $\rightarrow$ fallback e/o stop.

I-bis.11 Chiusura Appendice I-bis

Appendice I-bis completa la blindatura di SSOC: integrità, audit, riproducibilità e catena di custodia.

APPENDICE I-ter — SSOC-MAX v1.0 (COMPLETA)

I-ter.0 Scopo

Dimostrare quantitativamente in simulazione controllata e deterministica che:

$E[\text{Reg_struct}] < E[\text{Reg_media}]$ in ampia regione dei parametri quando $\text{Var}(e) < \text{Var}(Z)$ e interazioni $U \times Z$ sono forti.

I-ter.1 Dimensioni (massimo realistico)

$k = 8$ (fenotipo tonico)

$p = 3$ (decisione terapeutica)

$U = [0,1]^3$

I-ter.2 Distribuzione Z

$Z \sim N(0, \Sigma_Z)$

$\Sigma_Z = \sigma_Z^2 * [(1-\rho) I_8 + \rho 11^T]$

$\rho = 0.25$

Sweep $\sigma_Z^2 \in \{0.05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.80\}$

I-ter.3 Osservazione e stima tonica

$W = Z + \varepsilon$

$\varepsilon \sim N(0, \Sigma_e), \Sigma_e = \sigma_e^2 I_8$

$\hat{z} = W$

Sweep $\sigma_e^2 \in \{0.01, 0.03, 0.06, 0.12, 0.24, 0.48\}$

Confine teorico: $\sigma_e^2 \approx \sigma_Z^2$.

I-ter.4 Funzione di esito

$$\text{sigmoid}(x) = 1/(1+\exp(-x))$$

$$y(z,u) = S(z,u) - \lambda T(z,u) - R(z,u)$$

$$S(z,u) = A * \text{sigmoid}(\alpha_0 + \alpha^T u + z^T G u - \theta)$$

$$T(z,u) = B * \text{sigmoid}(\beta_0 + \beta^T u + z^T H u - \tau)$$

$$R(z,u) = L_{\text{rare}} * \text{sigmoid}(\kappa_0 + \kappa^T u + z^T K u - \xi)$$

Parametri canonici:

$$A=1.0, B=1.0, L_{\text{rare}}=2.5$$

$$\alpha_0=0, \alpha=(1.2, 0.8, 0.6), \theta=0.5$$

$$\beta_0=0, \beta=(0.9, 1.1, 0.7), \tau=0.3$$

$$\kappa_0=-2.2, \kappa=(1.1, 1.0, 0.9), \xi=0.0$$

Sweep:

$$\lambda \in \{0.6, 1.0, 1.4\}$$

I-ter.5 Matrici d'interazione

G (efficacia):

$$\text{per } i=1..4: G_i = \gamma^*(+1, +0.5, +0.2)$$

$$\text{per } i=5..8: G_i = \gamma^*(-0.6, +1, -0.4)$$

H (tossicità):

$$\text{per } i=1..4: H_i = \eta^*(+0.8, +0.3, +0.1)$$

$$\text{per } i=5..8: H_i = \eta^*(+0.2, +0.9, +0.6)$$

K (vulnerabilità rara):

$$\text{per } i=1..2: K_i = \phi^*(+1.2, +1.0, +0.8)$$

$$\text{per } i=3..8: K_i = \phi^*(+0.1, +0.1, +0.1)$$

Sweep:

$$\gamma \in \{0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0\}$$

$$\eta \in \{0.0, 0.5, 1.0, 1.5\}$$

$$\phi \in \{0.0, 0.6, 1.2\}$$

I-ter.6 Ottimizzazione deterministica

Per evitare stocasticità:

- griglia uniforme su U con passo $h=0.02$

Numero punti: $51^3 = 132651$.

Per ogni z :

$$u^*(z) = \operatorname{argmax}_u y(z, u) \text{ su griglia.}$$

Per z_{hat} :

$$u_{\text{struct}}(z_{\text{hat}}) = \operatorname{argmax}_u y(z_{\text{hat}}, u).$$

I-ter.7 Stima u_{pop} (Monte Carlo deterministico)

$$N = 200000$$

$$\text{seed} = 20260212$$

Per ogni u in griglia:

stimare media campionaria $y(Z_i, u)$ e scegliere max.

I-ter.8 Metriche output

$$M = 200000 \text{ (test)}$$

Per ogni i :

$$\text{Reg_media_i} = y(z_i, u^*(z_i)) - y(z_i, u_{\text{pop}})$$

$$\text{Reg_struct_i} = y(z_i, u^*(z_i)) - y(z_i, u_{\text{struct}}(z_{\text{hat_i}}))$$

Output:

$E[\text{Reg_media}]$, $E[\text{Reg_struct}]$, ρ

percentili (50,90,99)

tasso riduzione tail-risk (quando R diminuisce)

I-ter.9 Log audit-ready (testuale)

RUN_ID: SSOC-MAX-v1.0

DATE.UTC: ...

SEED: 20260212

GRID_STEP: 0.02

N_POP: 200000

M_TEST: 200000

PARAMS: (tutti i parametri sopra)

MODEL_SPEC_SHA256: ...

OUTPUT_SHA256: ...

RESULTS: ...

I-ter.10 Chiusura

SSOC-MAX v1.0 è un protocollo replicabile e deterministico che testa quantitativamente la condizione strutturale $\text{Var}(e) < \text{Var}(Z)$ e la dipendenza dalle interazioni.

BIBLIOGRAFIA PRIMARIA ESSENZIALE

- Fondazione dominanza informazionale: Blackwell 1953.
- IFT per sensibilità: Krantz–Parks.
- Bregman divergence (interpretazione regret): Bregman 1967.

CHIUSURA OPERA II

Opera II è completa: definisce formalismo clinico, teorema applicativo, programma empirico, limiti, e contiene SSOC completo + audit completo + protocollo simulativo completo.